Aus der Frauenklinik der Universität Bonn.
Stellvertr. Direktor: Prof. Dr. Siebke.

Welchen Einfluß hat die gehäufte Geburt auf die Entstehung des Portiokarzinoms?

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität

zu Bonn

*

Vorgelegt am 17. Januar 1936

von

Josef Ockenfels

aus Oberbreisig (Rhl.)

Bonn 1936

Anton Brand

Meinen Eltern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Doz. Dr. Brühl.

Korreferent: Prof. Dr. Siebke.

Bis in die neueste Zeit werden in der ätiologischen Erforschung des Krebsproblems zwei grundsätzlich verschiedene Wege beschritten.

Viele Autoren glauben an rein lokale Ursachen einer Karzinomentwicklung und machen den Tumor oder seine Ausgangszellen allein zu Objekten ihrer Untersuchungen.

Diesen ganz entgegengesetzt stellen andere Forscher die Bedeutung der Allgemeindisposition in den Vordergrund.

Zwischen diesen beiden Extremen steht nun die große Anhängerzahl derjenigen Richtung, die einen vermittelnden Standpunkt einnimmt und erst in dem Zusammenwirken beider Komponenten, dem lokalen Ursachenkomplex, wie auch der Allgemeindisposition, die Voraussetzung einer Karzinomentstehung sieht. Selbst Lahm, der in ausgesprochener Form die lokalen Ursachen als allein maßgebende Faktoren betrachtet und die Begriffe „causae prae disponentes et causae occasionales“ (Wolf) ablehnt, gibt dennoch an anderer Stelle zu, daß der Einfluß jeglicher konstitutioneller Momente nicht ganz wegzuleugnen wäre; trotzdem spricht er sich grundsätzlich ablehnend dagegen aus, den konstitutionellen Faktoren nachzuspüren. Lahm meint, den äußeren Reizen könne nur eine untergeordnete Rolle zukommen. Vielmehr sollen neben Änderungen der funktionellen Beanspruchung in erster Linie endogene Ursachen maßgebend sein.

Die endogenen Ursachen führt er auf lokale Änderungen des Zellcharakters zurück. Der Ursachenkomplex einer geänderten funktionellen Beanspruchung, für den sich dennoch häufig „causae occasionales“ finden lassen, soll in anderem Zusammenhange besprochen werden. Was die geänderte funktionelle Inanspruchnahme selbst betrifft, so wird gerade sie mit einer lokalen Änderung des Zellcharakters bei vorhandener

Disposition von vielen Autoren in ursächlichen Zusammenhang gebracht.

Lahm betont dann weiter: „Primär beim karzinomatösen Wachstum ist stets die innere Umorganisation des Epithels oder der Verlust des epithelialen Bauplanes, sekundär erst das Wachstum selbst, wie es durch „Reiz" aller Art, zu denen auch mechanische Verlagerung, veränderte funktionelle Inanspruchnahme usw. gehören, hervorgerufen wird". Warum soll man nicht in einer geänderten funktionellen Inanspruchnahme schon eine Mitursache der primären Umorganisation sehen dürfen?

Diese Annahme, die wir von vielen Autoren (v. Franqué, Hinselmann, Sternberg u. a.) vertreten finden, bietet den Vorteil, daß wir einen Anstoß zur Änderung des Zellbauplanes kennen oder doch zum mindesten mit großer Wahrscheinlichkeit vermuten, während Lahm eine spätere Phase der Karzinomentwicklung in den Anfang der Krebsgenese stellt.

Es ist klar, daß wir in den unmittelbaren Ausgangszellen eines Karzinoms Zellen ganz bestimmter Art vor uns haben, die auf den irgendwie veränderten Säftestrom anders reagieren als normale Zellen des Somas; dabei kann es vorerst gleichgültig erscheinen, ob ihre Sonderstellung schon in der Foetalzeit bestand, oder eine solche erst später zur Entwicklung gekommen ist. Wenn auch das Produkt dieser Zellen, das Karzinom, sich cystotypisch verhält, so ist damit nicht ausgeschlossen, daß seinen Ausgangszellen ein altruistisch-organotypisches Verhalten eigen ist, oder diese doch zum mindesten der Ordnung des Allgemeinzellstaates vor der Zeit ihres revolutionären Wachstums angeglichen bleiben.

Zweifellos entsteht der Krebs zunächst lokal, oder wie man sagen möchte, die „Regenerationsmißbildung", die uns zur Diagnose „Karzinom" verleitet; das Krankheitsbild aber ist, wie auch seine Entstehungsbedingungen, ebenso gut ein allgemeines, wie ein lokales.

Bereitschaft zur Revolution jeglicher Zahl und Art finden wir in jedem Staate wie auch Organismus als gleichsam physiologische Erscheinungen einer jeden noch so geordneten und aufeinander abgestimmten organischen Einheit. Sie sind keine besonderen und nie fehlende Gefahrmomente. Meist wird das übergeordnete System Organismus ihrer Herr, aber nicht immer.

Verwertet man ferner die experimentell festgestellten geschwulsthemmenden Eigenschaften gewisser Organe des innersekretorischen Apparates, insbesondere der Milz und der Thymusdrüse jugendlicher Individuen, so wird es klar, daß die kausale wie auch formale Genese des Karzinoms mit der Vorstellung einer lokalen Ätiologie allein keineswegs erschöpft sein kann. Der Ursachenkomplex muß ein vielseitiger und, je nach dem Einzelfall, graduell wechselvoller sein.

Mit dieser Einstellung muß man auch an die ätiologische Betrachtung des Portiokarzinoms herangehen, denn gerade hinsichtlich dieser Geschwulst dürfte man sonst zu leicht geneigt sein, die Bedeutung der Allgemeindisposition, die natürlich für alle Krebsformen ihre Geltung behalten muß, zu sehr zu unterschätzen.

Mit dem Portiokarzinom soll ja eine Krebsform behandelt werden, für deren Entstehung sich chronisch-lokale Veränderungen als besonders augenfällig eruieren lassen.

Gerade von Franqué, der ihre Bedeutung unterstreicht, hält jedoch diese lokalen Veränderungen — wie sie noch später besprochen werden sollen — keineswegs für die entscheidende Ursache des Portiokarzinoms, sondern besteht lediglich darauf, daß sie das Auftreten des Portiokarzinoms begünstigen.

Wie kommt es nun zu den örtlichen Veränderungen an der Portio, die einmal den Boden für ein späteres Karzinom abgeben können? Es sind vornehmlich Zustände, wie sie sich im Gefolge des Fortpflanzungsgeschäftes einzustellen pflegen. Jedoch herrscht darüber keine völlige Einigkeit, ob der Gravi

dität selbst (Lindstaedt, Katz) oder den Geburtstraumen die Hauptrolle zufallen soll.

Die während der Schwangerschaft beobachteten Wucherungsvorgänge des Cervixepithels (Stive, v. Franqué), wie sie sich auch durch Hypophysenvorderlappen-Implantation an Meerschweinchen erzeugen ließen, veranlaßten Hofbauer zu der Annahme einer hormonalen Genese „praecanceröser" Veränderungen. Hartmann und Olbers, die später den Meerschweinchenversuch nachprüften, konnten allerdings nur Veränderungen feststellen, die über eine gewöhnliche Hyperplasie nicht hinausgehen.

Die Versuche Edgar Allens, dem es gelang, bei Ovarium-extirpierten Tieren durch Hormonverabreichung im Verein mit Skarifikationen atypisches Tiefenwachstum an der Cervix zu erzeugen, wurden von Hofbauer bestätigt und bestärkten letzteren in seiner Ansicht.

Wenn v. Franqué auch nicht, wie z. B. Hinselmann, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Gravidität und einer späteren Karzinomentwicklung völlig ablehnt, so mißt er doch vor allem den im Verlauf gehäufter Schwangerschaften sich stets wiederholenden Veränderungen an der Portio von auch oben genannter Art besondere Bedeutung zu, und diesen ebensosehr in Hinblick auf die Karzinomentstehung im späteren Alter als auch hinsichtlich dieser während der Gravidität. Die erfahrenen Kliniker hatten von jeher angenommen, daß die Kinderzahl derjenigen, die später an Portiokarzinom erkrankten, erhöht sei.

Im schroffen Gegensatz hierzu stehen nun die Anschauungen Pellers. Er kam auf Grund statistischer Untersuchungen zu der Überzeugung, daß Frauen mit Portiokarzinom zum mindesten nicht häufiger geboren hätten, als andere. Ja er ging noch weiter und glaubte die Feststellung belegen zu können, die Gravidität hinterließe hormonale Veränderungen, die den Organismus im Abwehrkampfe gegen das Karzinom unterstützten, das Manifestationsalter

hinausschieben und den Verlauf verlangsamten. Also genau das Gegenteil.

Obgleich Peller den „gefährdeten Schleimhautbezirk" anerkennt, so mißt er diesem doch in Anbetracht der von ihm angenommenen höheren Karzinomresistenz gravid gewesener Frauen eine geringere ätiologische Bedeutung bei.

Gerade nun dieser abnorme Schleimhautbezirk an der Portio verdient unser gesteigertes Interesse. Hinselmann, der die geschädigte Übergangsstelle von der Portio- zur Cervixschleimhaut kurz Umwandlungszone nennt, deutet damit schon an, daß die Verhältnisse an dieser Stelle dauernd inkonstant sind. Viele Forscher, besonders R. Meyer, haben auf diesem Gebiete gearbeitet und darüber geschrieben. Allbekannt sind die mannigfachen Geburtsresiduen an der Portio-Cervixschleimhautgrenze, wie sie ein ektropionierter Cervix-Kanal, ein Cervix-Riß, eine Narbe oder Erosio darstellen. Da wir solche Veränderungen bei dem größten Teile aller Frauen, die geboren haben, finden, ist das Bestreben, solche Folgezustände als physiologisch zu bezeichnen, sehr verführerisch. Trotzdem sind die mannigfachen Beschwerden, wie Ausfluß, Blutungen usw., die diese Frauen gesundheitlich schädigen können und sehr oft ärztliche Behandlung erheischen, unverkennbar. Sie stellen uns vor die Frage: Sind diese so häufigen Folgezustände nicht doch schon pathologisch?

Man könnte erwarten, daß, wenn nach der Entbindung der Cervix-Kanal sich nicht mehr genügend schließt und dauernd klafft, nach Zugrundegehen der Zylinderzellen des evertierten Teiles des Cervix-Kanals ein völliger Epithelersatz durch das Plattenepithel der Portiooberfläche erfolgen würde. Dieses trifft dagegen in den meisten Fällen nicht oder nur unvollkommen ein. Das Plattenepithel der Portio macht wohl immer den Versuch, den Teil der frei in die Scheide schauenden Cervix-Oberfläche unter Verdrängung des geschädigten Zylinderepithels zu überwachsen. Diesem Bestreben des Plattenepithels stehen jedoch große Hindernisse im Wege. Es soll

ein neu geschaffener Bezirk überwuchert werden, der einerseits für die Zylinderzellen die idealen Bedingungen verloren hat, anderseits doch dem vordringenden Plattenepithel einen wenig geeigneten Boden zur Verfügung stellt.

Anstelle des früheren scharfen Grenzringes ist eine biologisch indifferente Fläche getreten. Anatomisch läßt sich allerdings eine Grenzlinie verfolgen, jedoch ist sie bizarr und zickzackförmig; hier wuchert Plattenepithel gegen Zylinderepithel, dort wiederum Zylinder- gegen Plattenepithel vor.

Ist infolge einer Ektropionierung oder eines Cervix-Risses der Schleimpfropf verloren gegangen, so werden Entzündungen begünstigt, die Sekretion gesteigert und die ohnehin wechselvollen Wucherungsvorgänge unterstützt. Es entsteht eine morphologisch, wie auch biologisch — streng genommen gehören diese Begriffe oft zusammen — andere Zellart als sie die ausdifferenzierte, funktionstüchtige normale Zelle darstellt. Daß die Geburt in den überwiegenden Fällen einen anatomisch wie biologisch abnormen Schleimhautbezirk schafft, ist der Fundamentalsatz in der Ätiologie des Portiokarzinoms (Hinselmann).

Als „Endstadien“ dieses zwischen beiden Epithelarten hin und her wogenden Kampfes finden wir zackige Grenzlinien, ja sogar häufig Plattenepithelinseln als sogenannte Leucoplakien rings von Zylinderepithel umschlossen. Hinselmann hält solche Leucoplakien für absolut gefährlich. Sehr viele Karzinome lassen sich wohl auch auf sie zurückführen. Es ist auch wahrscheinlich, daß diese Plattenepithelinseln über eine ganz besondere Resistenz und Wachstumsenergie verfügen müssen, da sie dem umgebenden Zylinderepithel und fremden Milieu trotzen.

Von 38 idiopathischen Leucoplakien, die Hinselmann beobachtete, saß nur eine in der originären Portioschleimhaut, alle anderen in der Umwandlungszone. Alle diese hält nun Hinselmann einer Entartung für fähig. Wenn auch die meisten Autoren einen gemäßigteren Standpunkt einnehmen, so

sah man doch oft länger beobachtete Leucoplakien krebsig werden. Selbst auf dem Boden von Prolaps, den man ja selten mit Karzinom vergesellschaftet findet, sah v. Franqué innerhalb von vier Jahren 3 von Leucoplakien ausgegangene Krebse.

Alle diese geschilderten lokalen Veränderungen an der Portio müssen allerdings nicht allein die Folge vorausgegangener Geburtstraumen sein, wenn dies auch für $^{9}/_{10}$ der Fälle zutreffen mag. Dieselben Verhältnisse bis zur möglichen Karzinomentstehung finden wir bei den kongenitalen Pseudoerosionen bei Nulliparen, bei welchen sich das Zylinderepithel an der Fläche der Portio „ortsfremd" niedergelassen hat. Auch hier findet sich dann ein Kampf in der Grenzzone.

Bemerkenswert ist die von Hinselmann und Fellner betonte Tatsache, daß es auch ohne Narben, die bei der kongenitalen Erosion natürlich fehlen, zur Krebsbildung kommen kann im Gegensatz zu Theilhaber, der den Narben eine große ätiologische Bedeutung in der Krebsgenese zumißt.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß eine kongenitale Erosio über eine größere Resistenz und Angleichungsfähigkeit verfügt, als die späteren traumatisch bedingten Erosionen. Jedenfalls ist auch die Pseudoerosio kongenita als gefährlich anzusehen und bedarf als solche ebenfalls der Beachtung und Behandlung durch den Arzt. Die Erfahrung hat nämlich gezeigt, daß auch sie schon früh Zellbezirke aufweisen kann, die wir als „praecancerös" bezeichnen dürfen, d. h. von denen wir mit größter Wahrscheinlichkeit eines Tages die schrankenlose Invasion in die Tiefe erwarten müssen.

Man kann heterotopen Zellkomplexen an sich nicht ohne weiteres ansehen, ob sie schon von der Foetalzeit an bestehen oder ob sie dorthin von der Nachbarschaft aus gewachsen, oder am Orte selbst entstandene metaplastische Bildungen sind. Auch Zylinderzellen sollen nach v. Franqué noch eine doppelte Differenzierungspotenz latent besitzen und somit

den Boden für ein Plattenepithelkarzinom wie auch für ein Drüsenepithelkarzinom über dem Wege der subzylindrischen Elemente darstellen.

Ist nach seiner Ansicht letztere Entstehungsart auch nicht die häufigere, so schreibt er doch gerade den auf metaplastischem Wege entstandenen Zellen besondere Neigung zu maligner Degeneration zu. Den kongenitalen Epithelversprengungen soll wenig Bedeutung zukommen.

Überlegen wir uns nun die Tatsache, daß dieser meist schon in der ersten Hälfte des dritten Jahrzehnts geschaffene abnorme Schleimhautbezirk im allgemeinen erst nach vielen Jahren zur Krebsmanifestation führen kann, so finden wir hierfür Gründe, die in ihrer Bedeutung allerdings nicht endgültig erforscht sind.

Wie schon angedeutet, liegen diese einmal, von wenigen Ausnahmen abgesehen, in der Voraussetzung eines gewissen „Krebsalters“ dieser Frauen, dann aber auch in den lokalen Reizzuständen an der Umwandlungszone, die erst nach längerer Einwirkungsdauer an ätiologischer Bedeutung gewinnen können. Jedoch ist die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, daß auch schon ein Reizzustand von ganz wenigen Jahren in genügend vorgerücktem Alter genügen würde, und anderseits in sehr jungen Jahren an der Portio gesetzte Veränderungen das Manifestationsalter herunterdrücken können.

Sah man doch z. B. auf dem Boden einer angeborenen Blasenspalte nicht selten schon in früher Jugend ein Karzinom entstehen; gerade hier dürften die außergewöhnlich starken exogenen Reize bedeutungsvoll sein. Immerhin manifestiert sich das Portiokarzinom im Durchschnitt viel früher als die anderen Krebsformen.

Man könnte vorerst geneigt sein, diese merkwürdige Tatsache auf die relativ frühe „senile“ Rückbildung der weiblichen Genitalien zurückzuführen und hierin den Ausdruck einer speziellen „lokalen“ Altersdisposition zu sehen. Ohne Zweifel haben wir in dem Uterus ein Organ mit den reg-

samsten und wechselvollsten Funktionen vor uns, deren relativ frühes und brüskes Erlöschen vielleicht nicht gleichgültig ist.

Allerdings finden wir, daß der überwiegende Teil der Portiokarzinomkranken vor ihrer Erkrankung noch menstruierte. So kann die Frage, ob das Portiokarzinom zu einem gewissen Teil mit den in der Klimax stattfindenden Rückbildungsvorgängen in Beziehung zu bringen ist, weder bejaht, noch mit Sicherheit abgelehnt werden.

Sehen wir uns einmal an Hand folgender Tabelle, die durch eine entsprechende Kurve besser veranschaulicht werden soll, die Altersverteilung der an Portiokarzinom [1]) erkrankten Frauen der Bonner Klinik aus den Jahren 1912/34 an. Der Tabelle sind die Ergebnisse Gusserow's vergleichsweise beigefügt.

Tabelle.

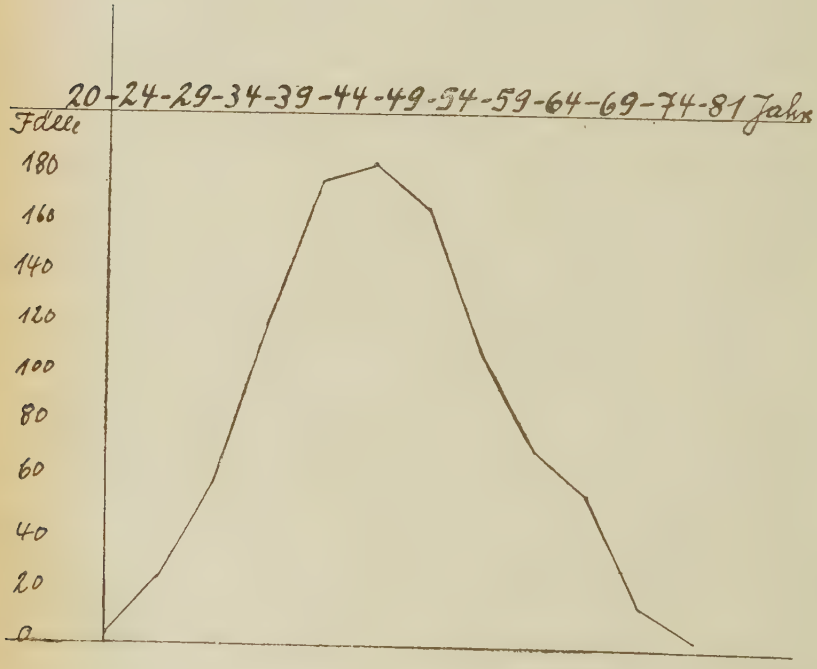
Alter in Jahren:				
20—30	31—40	41—50	51—60	über 60
Klinik v. Franqué (Bonn) Summe 986				
38=3,8 %	207=21 %	360=36,5 %	253=25,7 %	128=13 %
Gusserow, Summe 3442				
114=3,3%	770=22,4%	1169=34 %	856=24,8 %	533=15,5 %

Wir finden in dieser Tabelle, die für beide Kliniken fast die gleiche Altersverteilung zeigt, die durch v. Mukulicz-Radecki schon geäußerte Meinung annähernd bestätigt, daß rund 25 % aller Portiokarzinomfrauen weniger als 40 Jahre alt sind. Für die 30 Jahre alten und jüngeren Patientinnen zeigt eine englische Statistik (1583 Fälle) mit 4,9 % eine etwas höhere Ziffer als vorliegende Tabelle mit 3,8 resp. 3,3 %. Man kann wohl allgemein sagen, daß das Portiokarzinom vor dem 35. Lebensjahr zwar seltener ist, aber keineswegs außerhalb diffe-

[1]) Die Collum- und Cervixkarzinome sind mit einbegriffen.

renzialdiagnostischer Möglichkeiten liegt. In letzter Zeit wurde öfters darauf hingewiesen, daß auffallend viele junge Frauen erkrankten. Die Bonner Fälle sprechen allerdings nicht in diesem Sinne, da sie keine diesbezüglichen Unterschiede gegenüber den schon vor über 30 Jahren veröffentlichten Zahlen Gusserows zeigen. Doederlein u. a. machen in ihrem Erfahrungsbereich dieselben Feststellungen.

Graphisch dargestellt erhalten wir die übliche Kurve:



Die höchste Erkrankungsziffer ist zwischen 45 und 50 Jahren erreicht. Aufsteigender und abfallender Schenkel unterscheiden sich in der Kurve nur wenig.

Im Zusammenhang mit der Besprechung der Altersverteilung der Portiokarzinomkranken dürfte uns, bevor wir zu der Frage Stellung nehmen, welchen Einfluß die gehäufte Geburt auf die Entstehung des Portiokarzinoms hat, vorerst interessieren, ob die Anzahl der vorausgegangenen Geburten auch irgendwelchen Einfluß auf das Manifestationsalter hat.

So stellten Dannemann und Zweifel an Hand des Untersuchungsmaterials der Münchener Frauenklinik fest, daß, je mehr Kinder eine Frau hat, umso früher das Karzinom an der Portio auftritt. Es erkrankten im Durchschnitt Vielgebärende, also Frauen mit 5 und mehr Kindern bereits im 44. Lebensjahr, Frauen mit 2—3 Kindern mit 48 bis 49 Jahren, Frauen, die nur einmal geboren hatten, bekamen mit 50 Jahren ihr Karzinom, Nulliparae erst mit 54 Jahren.

Diesen gegenüber stehen die Untersuchungsergebnisse Pellers an dem Krankenmaterial der beiden Wiener Kliniken. Danach erkrankten von allen mindestens 45 Jahre alten Frauen

0	parae	im	Alter	von	55,2	Jahren
1—3	„	„	„	„	53,4	„
4—7	„	„	„	„	53,9	„
8 u. mehr	„	„	„		54,9	„

Stellen wir diesen Ergebnissen noch das errechnete Durchschnittserkrankungsalter der mindestens 45 Jahre alten Kranken der Bonner Klinik gegenüber.

Es erkrankten

0	parae	im	Alter	von	56,7	Jahren
1—3	„	„	„	„	54,2	„
4—7	„	„	„	„	55,0	„
8—10	„	„	„	„	55,7	„
11—19	„	„	„	„	58,0	„

Am meisten überraschten hier die durch Dannemann und Zweifel festgestellten großen Unterschiede der Erkrankungsalter zwischen 5 und mehr, 2—3, 1 und 0 parae. Da D. u. Z.

auch alle die Frauen mit einbezogen, die vor dem 46. Jahre erkrankten, hätte man gerade ein entgegengesetztes Ergebnis erwarten müssen, denn die jüngeren noch gebärfähigen Frauen hatten die unter normalen Verhältnissen noch zu erwartende Kinderzahl ja noch nicht alle erreicht. Wir sehen aber, daß das Manifestationsalter des Karzinoms bei 1 und 2—3 gebärenden nicht, wie normal zu erwarten wäre, niedriger, sondern weit höher ist, als bei 5 und mehr gebärenden.

Die Ergebnisse D. u. Z. erlauben nur eine Schlußfolgerung: Je mehr Geburtstraumen eine Patientin erlitten hat, umsoweniger resistent ist sie gegen das Karzinom, also erkrankt sie auch früher daran.

Die von Peller gefundenen Altersunterschiede zwischen Vielgebärenden und Frauen mit wenig oder gar keinen Kindern, die das Gegenteil besagen sollen, sind jedenfalls viel zu gering, um daraus die Schlußfolgerung ziehen zu können, mit steigender Geburtenzahl werde das Karzinom-Manifestationsalter hinausgeschoben. Dasselbe gilt für die Bonner Fälle. Wenn wir auch bei diesen einen größeren Altersunterschied zwischen 1—3 und 11—19 Gebärenden herauslesen, so dürfte hierfür der allgemeine Geburtenrückgang als völlige Erklärung gelten, wozu noch der Fehler der kleineren Zahl kommt.

Von den Portiokarzinomfrauen der Bonner Klinik hatten alle über 65 Jahre alten Frauen im Durchschnitt 6,7, dagegen alle über 45jährigen nur 5,4 Kinder. Hierbei ist zu beachten, daß diese ganz alten Frauen zwischen 1880 und 1905 ihre Entbindungen durchgemacht haben, also in einer Zeit mit noch allgemein hohen Geburtenziffern. Je älter diese Frauen waren, umsomehr fiel ihre Fortpflanzungsperiode in eine Zeit, die von dem allgemeinen Geburtenrückgang weniger betroffen war und umso höhere Kinderzahl weisen sie naturgemäß auf.

Erwähnenswert scheint noch die von Fellner ausgesprochene Vermutung, daß Frauen mit vielen Kindern auch eine gesteigerte „Sekretion“ haben und somit auch später ins

Klimakterium gelangen. Untersuchen wir, wie sich dieses mit unserem Material verhält.

Von 429 mindestens 50 Jahre alten Patientinnen des Bonner Beobachtungsmaterials ließen sich bei 365 die Menstruationsverhältnisse prüfen. Unter diesen 365 Frauen befanden sich nach der Anamnese 213, also rund 65 %, die im Alter von 50 oder mehr Jahren noch und zum allergrößten Teil regelmäßig menstruiert hatten. Ihre durchschnittliche Geburtsleistung belief sich auf 5,9 Kinder. Da auf mögliche Verwechslungen mit Karzinomblutungen genau geachtet wurde, dürfte der Fehlerbereich nur sehr gering zu veranschlagen sein.

Es leuchtet ein, daß ein solch hoher Prozentsatz „hypersekretorischer" Frauen unter den Portiokarzinomkranken in gar keinem Verhältnis zur übrigen Bevölkerung stehen kann. Die Angaben über den Prozentsatz derjenigen Frauen der Gesamtbevölkerung, die noch mit 50 oder mehr Jahren menstruieren, schwanken zwischen 32 % (Schäffer) und 38 % (Dietz).

Unter den Portiokarzinomkranken befinden sich also doppelt soviel, die noch im 6. Lebensjahrzehnt das Klimakterium nicht erreicht haben. Die Zahl der Kinder ist mit 5,9 auch überdurchschnittlich, sodaß man also geneigt sein könnte, nicht nur einen Einfluß der gehäuften Geburten anzunehmen, sondern auch an innersekretorische Vorgänge denken zu müssen, wie sie ja von Hofbauer und anderen angenommen worden sind. Es wäre auch möglich, daß die innersekretorische Überfunktion lediglich die Ursache der Hyperfertilität ist und mit der Karzinomentstehung nichts zu tun hat. Jedoch die Entscheidung, welchem Faktor die Hauptrolle zukommt, ist nicht möglich.

Prüfen wir die Frage genauer, ob die gehäufte Geburt tatsächlich das Auftreten des Portiokarzinoms überhaupt begünstigt, und bedienen wir uns hierfür zunächst der Ergebnisse der 986 Fälle der Bonner Klinik aus folgender Tabelle.

Die Geburtsleistungen der in verschiedenem Alter erkrankten Frauen sind getrennt wiedergegeben:

Erkrankungsalter in Jahren:	Geburten:
20—35	2,5
36—41	3,8
42—45	4,1
46—49	5,2
50—53	5,1
54—59	5,7
60—65	5,6
66—81	6,7
20—45	3,6
46—81	5,5
Alle Altersklassen:	4,6

Wir entnehmen daraus für alle Altersklassen die Durchschnittsgeburtsleistung von 4,6. Die Zahl deckt sich fast mit den Ergebnissen Gusserow's und Dannemann's, die beide für ihre Patientinnen 4,5 Kinder errechneten. Andere Autoren kamen auf höhere Werte, so Hofmeier 4,8, Kruckenberg 5,8, Glockner 5,9. Früher stellte man diesen Werten für jede Frau der übrigen Bevölkerung die Geburtenzahl von 3,5 gegenüber.

Jedoch dürfte diese Vergleichszahl für die Bonner Fälle zu hoch veranschlagt sein, da die meisten Patientinnen, wie schon erwähnt, in den letzten 7 bis 8 Jahren zur Beobachtung kamen. Die Fortpflanzungsperiode vieler dieser Frauen fällt demnach schon in die neuere Zeit mit allgemein starkem Geburtenrückgang.

Zudem bedarf dieser Vergleich, da rund 38 % dieser Frauen vor Abschluß des gebärfähigen Alters erkrankten, noch einer Korrektur. Ein klares Bild der wirklich möglichen Ge-

burtsleistungen erhält man dann, wenn nur die über 45jährigen Frauen berücksichtigt werden.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, entfallen auf jede über 45jährige kranke Frau 5,5 Kinder. Auffallen muß auch die durchschnittliche Kinderzahl von 3,5 für alle unter 45jährigen Patientinnen. Die Zahl ist als relativ wie auch absolut erhöht zu bezeichnen, denn gerade bei diesen jüngeren Frauen muß der Geburtenrückgang besondere Berücksichtigung finden.

Leider fehlten bis jetzt verläßliche Zahlen über die Fruchtbarkeit der einzelnen Frauen aus der übrigen Bevölkerung. Ein Versuch zahlenmäßiger Beweisführung für obige Behauptung stößt damit auf große Schwierigkeiten. Erst neuerdings beschäftigt sich das Institut für mathematische Statistik in Göttingen damit, die Kindererwartungsziffern einer jeden Frau und jeden Alters für die einzelnen Jahre im Durchschnitt auszurechnen. H. Münzner und K. Loer errechneten diese Werte zum ersten Male für das Jahr 1931. Demnach hat jede unter 18 Jahre alte Frau im Durchschnitt 1,72 Kinder zu erwarten. Leider war es Ihnen nicht möglich, auf meinen Wunsch hin über die Kindererwartungsziffern früherer Jahre Angaben zu machen. weil hierfür die statistischen Unterlagen fehlten.

Dennoch ist es wohl deutlich, daß die Fertilität der Portiokarzinomkranken erhöht ist. Neben vielen anderen Autoren betont besonders v. Franqué immer wieder, daß sowohl für junge als auch für ältere Frauen die Erkrankung an Portiokarzinom mit steigender Geburtenzahl zunimmt.

Für diese Ansicht scheinen auch einige Tabellen Pellers eine gute Stütze zu sein, obgleich derselbe diese Tabellen als Argument für seine bekanntlich gegenteilige Ansicht aufstellte. Der einfachen Orientierung wegen sollen die den Veröffentlichungen Pellers entnommenen zwei Tabellen wiedergegeben werden. Wir finden darin die über 45jährigen Portiokarzinomfrauen der beiden Wiener Kliniken den min-

destens 30 resp. 36 Jahre alten Gebärenden der Klinik Piskacek bezüglich ihrer Geburtenzahl gegenübergestellt.

Tabelle I.

Von je 100 1—7mal gravid gewesen Frauen der 2 Reihen entfielen auf:

Frauen mit	Gebärende der Klinik Prof. Piskacek im Alter von 30 und mehr Jahren (751 Fälle)	Ca. Colli (772 Fälle)
1 Gravidität	19,2	17,8
2 „	18,2	17,4
3 „	17,2	15,2
4 „	15,3	15,9
5 „	12,0	12,0
6 „	9,3	11,1
7 „	8,7	10,2

Tabelle II.

Von je 100 gravid gewesenen Frauen der 2 Reihen entfielen auf:

Frauen mit	Gebärende der Klinik Prof. Piskacek im Alter von 36 und mehr Jahren (318 Fälle)	Ca. Colli (1137 Fälle)
1 Gravidität	10,4	12,1
2 „	8,8	11,8
3—4 „	21,1	21,2
5—7 „	25,1	22,6
8 u. mehr	34,6	32,1

In der Tabelle II sind die an Collum-Karzinom Erkrankten mit 1 und 2 Geburten gegenüber den über 35 Jahre alten 1- und 2-Gebärenden stärker, dagegen Frauen mit 5 oder mehr Geburten schwächer vertreten. Genau das Gegenteil geht aber schon aus der Tabelle I, in der über 30 Jahre alte Gebärende als Vergleich stehen, hervor. Hier sind Karzinomfrauen mit 1 und 2 Geburten schwächer, dagegen solche mit 6 und mehr Geburten schon stärker vertreten.

Pellers Vergleichstabellen führen zu grundsätzlich falschen Schlußfolgerungen, da er folgendes unberücksichtigt läßt. Es geht nicht an, über 30- resp. 35jährige die Klinik zur Entbindung aufsuchende Frauen auch nur annähernd als Repräsentantinnen der unter der übrigen Bevölkerung herrschenden Durchschnittsfertilität zu betrachten. Erst- und Zweitgebärende sind unter mindestens 30 Jahre alten, aber in noch viel stärkerem Maße bei über 35 Jahre alten Frauen ebenso selten, wie 5 und mehr Gebärende häufig vertreten.

Pellers Feststellungen, daß unter den Gebärenden der Kliniken Ledige viel häufiger zu treffen seien als nach der übrigen Bevölkerung zu erwarten wäre, ist bezüglich aller Kreißenden ebenso richtig wie es für über 30- resp. über 35jährige unzutreffend ist. Das Hauptkontingent der ledig Entbindenden stellt doch das dritte Lebensjahrzehnt, das nicht in Erscheinung tritt; also auch der klinische Geburtshelfer hat unter seinen Patientinnen, die das erste oder zweite Kind erwarten, vorwiegend solche unter 30 resp. 35 Jahren.

Mit den Zahlen aus der geburtshilflichen Klinik Piskacek präsentiert uns also Peller zweifellos eine ausgesprochene Auswahl hyperfertiler, weil noch im vorgerückten Alter entbindender Frauen. Diese stellt er nun hinsichtlich ihrer Geburtsleistung den Karzinomfrauen gegenüber.

Die Annahme, daß in den Jahren 1890/1910 in Österreich auf jede Frau der Bevölkerung 5 Geburten entfallen, dürfte doch etwas zu weit gehen. Wie unrichtig es ist, anzunehmen, es bestände kein Unterschied in der Fertilität der-

jenigen Frauen, die nach dem 30. resp. 35. Lebensjahre noch gebären, gegenüber allen anderen Frauen der Bevölkerung, soll an Hand des statistichen Jahrbuches für Preußen aus dem Jahre 1933 vergleichsweise dargelegt werden. Wie schon erwähnt, hatte im Jahre 1931 jede noch nicht 18 Jahre alte Frau durchschnittlich 1,72 Kinder zu erwarten. Im Jahre 1933, das sich hinsichtlich der Geburtenziffer vom Jahre 1931 ja kaum unterscheidet, entfielen aber auf jede über 30jährige noch entbindende Frau einschl. der letzten Gravidität 4 und auf jede über 35jährige Kreißende, ebenfalls die letzte Gravidität mit eingerechnet, sogar über 5 Kinder. Diese eklatante Differenz dürfte durch die allerdings hohe Ziffer der ledigen und sterilen Frauen bei weitem nicht erklärt sein, vielmehr ist zu beachten, daß Frauen, die in den angegebenen Altersstufen noch gebären, überdurchschnittlich fruchtbar sind.

Es braucht wohl kaum noch erwähnt zu werden, daß die von Peller aus einer norwegischen Statistik entnommenen Zahlen derselben Veröffentlichung, denn hier dienen sogar über 40jährige noch entbindende Frauen (!) zum Vergleich, einer noch stärkeren Kritik in dargelegtem Sinne zu unterziehen sind, und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen völlig abgelehnt werden müssen.

Tatsächlich besteht in den beiden wiedergegebenen Tabellen zusammengenommen kein deutlicher Unterschied in der Fertilitätsreihe der, wie betont, besonders fruchtbaren Gebärenden der geburtshilflichen Klinik Piskacek gegenüber den Portiokarzinomkranken.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß bei allen 30jährigen Kreißenden gerade der Prozentsatz derjenigen, die zwischen 5 bis 7 Mal geboren haben, sehr hoch ausfallen muß. Diesen wurden nun die mindestens 45 Jahre alten Kranken mit 1—7 Kindern gegenübergestellt, von denen aber nicht bekannt ist, in welchem Alter die einzelnen ihre Geburten durchmachten. Dennoch zeigt sich in dieser Gegenüberstellung kein deutlicher

Unterschied zwischen den 5 bis 7 Gebärenden und den Portiokarzinomkranken mit 5 bis 7 Kindern.

Die Schlußfolgerung, daß Frauen mit 5 bis 7 Geburten relativ viel seltener an Portiokarzinom erkranken als solche, die nur 1 bis 4mal geboren haben, darf aus der Tabelle I demnach nicht gezogen werden, viel eher dürfte man das Gegenteil annehmen.

In der Tabelle II, welche über 35 Jahre alte noch Gebärende enthält, treten natürlich in der Fruchtbarkeitsreihe besonders diejenigen Frauen mit sehr vielen Kindern in Erscheinung. Man braucht wohl keine großangelegte statistische Untersuchung dazu, um schon auf den ersten Blick zu erkennen, daß die deswegen in dieser Tabelle für alle 8 und mehrmal Gebärenden auf 34 % errechnete Ziffer die tatsächlichen Verhältnisse auch in der breiteren Bevölkerung bei weitem übersteigen muß. Ebenso spricht die für die Portiokarzinomfrauen mit 8 und mehr Kindern auf 32,1 % errechnete Zahl nur zu deutlich für unsere Annahme einer gesteigerten Fertilität dieser Frauen.

In einer anderen Aufstellung Pellers, in der die mit malignem Neoplasma behafteten Frauen nach dem Sitz des Tumors und der Anzahl ihrer Kinder gegliedert sind, geht ebenfalls zu deutlich das alleinige starke Überwiegen der Portiokarzinomkranken analog steigender Geburtenzahl hervor. Man dürfte doch zu weit gehen, für alle mit anderen Genitalkarzinomen behafteten Frauen eine unterdurchschnittliche Fertilität anzunehmen, wie Peller es tut.

Die unten nach der Fruchtbarkeitsreihe aufgezeichneten Portiokarzinomfälle der Bonner Klinik dürften auch eine Verteilung aufweisen, wie sie in keiner Form den in der übrigen Bevölkerung obwaltenden Verhältnissen entsprechen kann.

Schalten wir die Nulliparen, die 5,8 % ausmachten, ganz aus, dann entfallen auf:

1	parae	117	= 12,5 %
2	„	131	= 14,1 %
3	„	126	= 13,6 %
4	„	119	= 12,8 %
5	„	98	= 10,6 %
6	„	86	= 9,3 %
7	„	71	= 7,6 %
8 u. mehr		181	= 19,5 %
		929	= 100,0 %

Die Verteilung für 1, 2, 3 und 4 mal Geborenhabende ist also fast gleichbleibend und es sind nur wenig mehr Frauen mit 1 bis 4 Kindern = 493 als solche mit 5 und mehr Kindero = 436. Eine kontinuierliche Abnahme in der Fertilitätsreihe der Portiokarzinomkranken schon vom 1. Kind ab besteht also nicht, wie dies für die übrigen Frauen der Bevölkerung zutreffen dürfte.

Es verhalten sich ferner

1—4 Gebärende : 5—8 Gebärende	=	493 : 315
	=	rd. 3 : 2
und 1 parae : 8 parae	=	117 : 60
	=	rd. 2 : 1

Unter den übrigen Frauen waren auch sicher schon in früherer Zeit diejenigen mit 1 bis 4 Kindern um ein Vielfaches stärker vertreten, als diejenigen mit 5 bis 8 Kindern. Da genaue Zahlen darüber nicht existieren, begnügen wir uns mit den statistischen Angaben aus dem Jahre 1933, wobei wir uns natürlich bewußt bleiben, daß hier die Verhältnisse anders liegen müssen. Dennoch dürften folgende Zahlen jedem zu denken geben:

Im Jahre 1933 waren im deutschen Staate 6 bis 7 mal soviel Frauen mit 1 bis 4, als solche mit 5 bis 8 Kindern, und es waren 23 mal soviel Mütter mit 1 als mit 8 Kindern.

Eine solche eminente Verschiebung der Fertilitätsreihe der Frauen aus der Bevölkerung im Jahre 1933 gegenüber den Portiokarzinomfrauen aus früherer Zeit kann in dem allgemeinen Geburtenrückgang allein niemals ihre Erklärung finden. Die Fruchtbarkeit unserer Patientinnen muß größer gewesen sein, als die der übrigen Bevölkerung der damaligen Zeit.

Zusammenfassend können wir also mit v. Franqué sagen:

1. Pellers Untersuchungsmethoden, wie die daraus gezogenen Schlußfolgerungen, sind abzulehnen.
2. Das Karzinommanifestationsalter ist bei Vielgebärenden sicher nicht hinausgeschoben, vielmehr ist wohl wahrscheinlich, daß Vielgebärende früher erkranken, als Frauen, die garnicht oder wenig geboren.
3. Mit steigender Geburtenzahl nimmt die Erkrankungsziffer an Portiokarzinom relativ zu.
4. Verglichen mit dem wahrscheinlichen Aufbau der Fertilitätsreihe in der übrigen Bevölkerung dürfte sich diese Tatsache wohl bei der 3. oder 4. Geburt allmählich bemerkbar machen, um bei noch höher steigenden Kinderzahlen immer stärker in Erscheinung zu treten.

Pellers Untersuchungen über die ätiologische Bedeutung des Abortus zeigen, daß die mit „Collum Karzinom“ behafteten Frauen entsprechend ihrer Kinderzahlen viel weniger abortiert hatten, als gesunde.

Diese Feststellung dürfte einen besonders funktionstüchtigen Gestationsapparat dieser Frauen höchstwahrscheinlich machen und mit hohen Kinderzahlen und gesteigerten „sekretorischen“ Fähigkeiten in eine Linie zu stellen sein.

Mit der Betonung der Bedeutung innersekretorischer Vorgänge nähern wir uns sehr den modernen Anschauungen, wo wir innere Sekretion und Konstitution immer mehr in engen Konnex gebracht sehen. Es scheint sich nun immer wieder zu bestätigen, daß im Gegensatz zu den Infektionskrankheiten, deren Opfer zumeist Menschen mit unterwertiger Konstitution sind, der Krebs eine häufige Erkrankung des älter gewordenen Organismus mit besonders „guter“ Konstitution ist, dessen übersteigerte vitale Vorgänge vielleicht eine Mitursache für die Karzinomentwicklung darstellen dürften.

Herr Geheimrat Professor Dr. von Franqué hat mir das Thema in freundlicher Weise überlassen, und Herr Priv.-Doz. Dr. Brühl die Arbeit überwacht und als Referent übernommen. Beiden Herren spreche ich hiermit meinen besten Dank aus.

Literaturverzeichnis.

Adler: Wiener med. Wschr. 1933, Nr. 43.

Doederlein: Gesellsch. f. Geburtshl. u. Gyn. Berlin 1934, 23. Nov.

G. Doederlein: Ztschr. f. Geb. u. Gyn. 1927, Bd. 91, S. 459.

Fellner: Klin. Wochenschr. 1931, S. 1950.

„ Arch. f. Gyn. 1925, Bd. 124, S. 779.

B. Fischer: Allgem. Geschwulstlehre 1928, S. 1694.

v. Franqué: Veit-Stoeckel: Handb. d. Gyn. 3. Aufl. Bd. 6 I. S. 54—81.

„ Motschr. f. Krebsbek. 1934, H. 5 u. Heft 12.

„ Z.-Blatt f. Gyn. 1927, II.

„ Ztschr. f. Geb. u. Gyn. 1907, Bd. 60.

Hinselmann: Veit-Stoeckel: Handb. d. Gyn. 3. Aufl. Bd. 6 I. S. 926—934.

J. Hofbauer: Ztr.-Blatt f. Gyn. 1933, Nr. 41, S. 2415.

„ „ „ „ 1931, S. 428.

Lahm: Halban-Seitz: Biol. u. Pathol. d. Weibes. 1928, Bd. 4.

„ Arch. f. Gyn. 1920, Bd. 112, S. 180.

v. Mikulicz-Radecki: Wiener med. Wschr. 1933, Nr. 50.

H. Münzer-K. Loer: Ztschr. f. Gyn. 1934, Nr. 19.

Peller: Arch. f. Gyn. 1933, Bd. 118, S. 58—100.

„ Wiener klin. Wschr. 1922, Nr. 6 u. 7.

„ Monatsschr. f. Krebsbek. 1934, H. 12.

Fr. Prinzing: Hdb. f. mediz. Statistik 1931.

Seitz: Münch. med. Wschr. 1921, Nr. 35.

Teilhaber: „ „ „ 1910, Nr. 16, S. 848.

E. Zweifel: „ „ „ 1921, Nr. 34.

Jahrbuch der Statistik für Preußen 1931.

Lebenslauf.

Ich, Josef Ockenfels, wurde als Sohn des Müllers und Landwirtes Ludwig Ockenfels und seiner Ehefrau Sophie, am 17. Februar 1911 in Oberbreisig, Kreis Ahrweiler, geboren. Nach 4jährigem Besuch der dortigen Volksschule war ich Schüler des humanistischen Gymnasiums in Andernach, wo ich Ostern 1930 das Reifezeugnis erhielt. Meine vorklinischen sowie klinischen Semester absolvierte ich in Bonn, wo ich im August 1932 die ärztliche Vorprüfung und am 16. Dezember 1935 das medizinische Staatsexamen ablegte.